

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

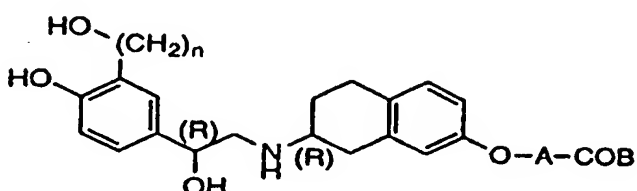
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

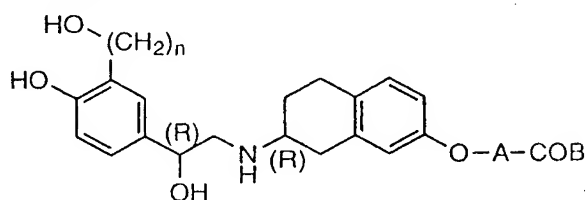
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

<p>(51) 国際特許分類 C07C 235/20, C07D 295/185, A61K 31/165, 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/09001</p> <p>(43) 国際公開日 1999年2月25日(25.02.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03545</p> <p>(22) 国際出願日 1998年8月10日(10.08.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/259233 1997年8月19日(19.08.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 玉井哲郎(TAMAI, Tetsuro)[JP/JP] 〒399-8101 長野県南安曇郡三郷村大字明盛2381-9 Nagano, (JP) 田中信之(TANAKA, Nobuyuki)[JP/JP] 〒390-0851 長野県松本市島内2067-41 ディアスチエリーガーデン201 Nagano, (JP) 村仲秀幸(MURANAKA, Hideyuki)[JP/JP] 〒399-8201 長野県南安曇郡豊科町大字南穂高148-1 ラスカサス安曇野305号 Nagano, (JP)</p>		<p>菊池 健(KIKUCHI, Ken)[JP/JP] 〒399-0005 長野県松本市野溝木上1-2-34 キッセイ第二青友寮 Nagano, (JP) 堤 直行(TSUTSUMI, Naoyuki)[JP/JP] 〒399-8101 長野県南安曇郡三郷村大字明盛1934-8 Nagano, (JP) 赤羽増夫(AKAHANE, Masuo)[JP/JP] 〒390-0221 長野県松本市里山辺1686-7 Nagano, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PHENYLETHANOLAMINOTETRALIN DERIVATIVES AND BRONCHODILATORS</p> <p>(54) 発明の名称 フェニルエタノールアミノテトラリン誘導体および気管支拡張剤</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Phenylethanolaminotetralin derivatives represented by general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof, which have potent and selective bronchodilating effects and are highly useful as bronchodilators, wherein A represents lower alkylene; B represents amino, di(lower alkyl)amino or 3- to 7-membered alicyclic amino optionally containing oxygen; n is an integer of 1 or 2; and the carbon atoms provided with (R) mean each one with the R-configuration.</p>		

(57)要約

本発明は、強力かつ選択的な気管支拡張作用を有しており、気管支拡張剤として非常に有用な、一般式



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩に関するものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン

FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
CR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン

LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール

SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴietnam
YU ユーゴスラビア
ZW ジンバブエ

明細書

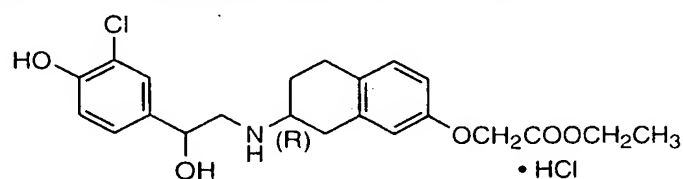
フェニルエタノールアミノテトラリン誘導体および気管支拡張剤

5 [技術分野]

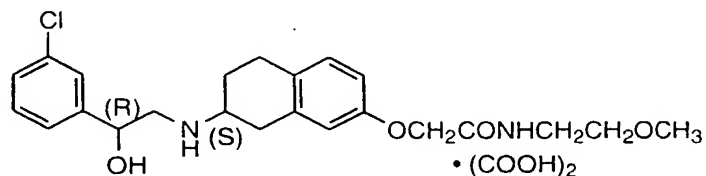
本発明は医薬品として有用なフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩に関するものである。

[背景技術]

- 10 置換フェニルエタノールアミノテトラリン誘導体として、例えば、腸選択的な交感神経興奮作用および抗頻尿作用を有する、式



(式中の (R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示す) で表される化合物および、式



15

(式中の (S) が付された炭素原子は S 配置の炭素原子を示し、(R) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物が開示されている (日本特許公表平 6-506676 号、同平 6-506955 号)。しかしながら、これらの化合物は顕著な β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有する β_3 -アドレナリン受容体刺激薬である。

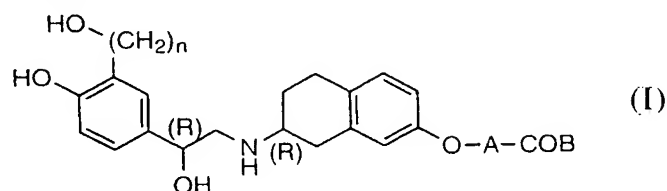
20

[発明の開示]

本発明者らは、気管支拡張剤として有用な化合物を見出すべく鋭意研究した

結果、フェニル部位の3位及び4位が置換され、テトラリン部位の7位がカルバモイルアルコキシ基で置換されたある種のフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体が強力かつ選択的な気管支拡張作用を有しており、気管支拡張剤として非常に有用であるという知見を得、本発明を成すに至った。

5 すなわち、本発明は、一般式



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩に関するものである。

10

本発明は、前記一般式(I)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬に関するものである。

15 本発明は、前記一般式(I)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支拡張剤に関するものである。

本発明は、前記一般式(I)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を投与することによる気道閉塞性障害または気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防または治療方法に関するものである。

20

本発明は、気道閉塞性障害または気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防または治療用の薬剤の製造のための前記一般式(I)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。

25

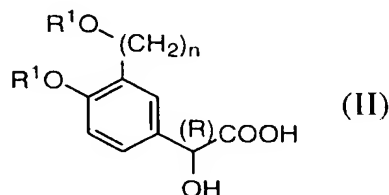
本発明は、前記一般式 (I) で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の気管支拡張剤としての使用に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を薬剤の有効成分として使用することを特徴とする気道閉塞性障害または気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防または治療用の薬剤の製造方法に関するものである。

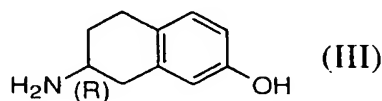
ここで、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物において、ジ低級アルキルアミノ基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状の同種または異種のアミノ基で置換されたアミノ基をいい、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等を挙げることができ、低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基およびトリメチレン基の炭素数 1 ~ 3 の直鎖状のアルキレン基をいう。また、酸素原子を含んでいてもよい 3 ~ 7 員環の脂環式アミノ基としては、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基等を挙げることができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、以下のようにして製造することができる。

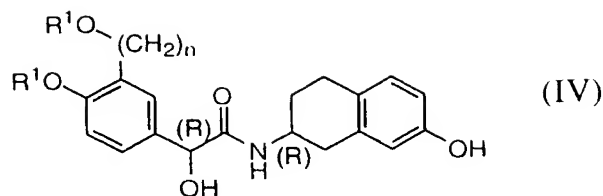
例えば、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、一般式



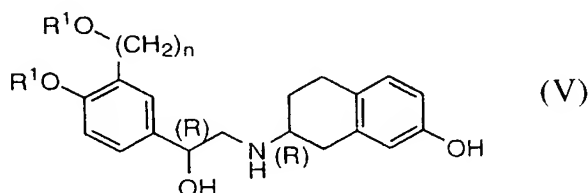
(式中の R¹ は水酸基の保護基であり、n および (R) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される光学活性なマンデル酸誘導体と、式



(式中の (R) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される光学活性なアミン化合物を縮合剤の存在下に反応させ、一般式



(式中の R^1 、 n および (R) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される単一異性体を得た後、ボランジメチルスルフィド錯体等の試薬を用いて還元し、一般式

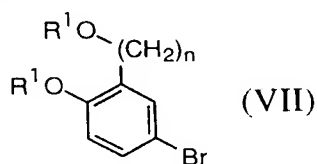


(式中の R^1 、 n および (R) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される単一異性体を製造し、所望により、無水トリフルオロ酢酸等の試薬を用いてアルコール性水酸基およびアミノ基を保護した後、得られたフェノール化合物を、一般式



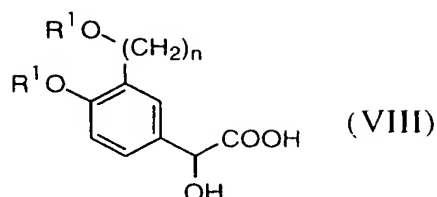
(式中の X はハロゲン原子であり、 A および B は前記と同じ意味をもつ) で表されるアルキル化剤を用いて O -アルキル化を行い、さらに保護基を除去することにより製造することができる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I) で表される光学活性なマンデル酸誘導体は、文献記載の方法またはそれと類似の方法に従い製造することにより得られる、一般式



(式中の R^1 および n は前記と同じ意味をもつ) で表されるフェニルブロミド誘導体をアルキルリチウムで処理し、得られたフェニルリチウム誘導体をシュウ酸ジエチルと反応させ、得られたフェニルグリオキシル酸誘導体を水素化ホウ素ナトリウム等の試薬を用いて還元後、エステル化合物を加水分解して、一般

式



(式中の R^1 および n は前記と同じ意味をもつ) で表されるマンデル酸誘導体を得た後、光学活性な 1-(1-ナフチル)エチルアミン等の分割試薬を用いて常法に従い光学分割することにより製造することができる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記式 (I) で表されるアミン化合物は、文献記載の方法またはそれと類似の方法により製造することができる (例えば、Eur. J. Med. Chem., 29 号, 259~267 ページ (1994 年); 日本特許公開平 3-14548 号公報)。

前記製造方法により得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、カラムクロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法等により容易に単離精製することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体は、常法によりその薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メントキシ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の気管支拡張作用 (β_2 -アドレナリン受容体刺激作用) は、後述のモルモットの摘出気管を用いた *in vitro* の試験により測定することができ、例えば、実施例 1 記載の化合物 1 は、

2. 5×10^{-10} モル濃度でヒスタミン 1.0×10^{-5} モル濃度による気管平滑筋の収縮に対して 50% 弛緩作用 (EC_{50} 値) を示し、実施例 2 記載の化合物 2 の EC_{50} 値は 5.0×10^{-9} モル濃度であった。このように、本発明の化合物は非常に強力な気管支拡張作用を有する優れた化合物である。

- 5 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の心臓への作用 (β_1 -アドレナリン受容体刺激作用) は、後述のモルモットの摘出心房を用いた *in vitro* の試験により測定することができ、実施例 1 記載の化合物 1 は、 7.8×10^{-9} モル濃度でその心拍数を毎分 20 回増加させる作用 ($EC_{\Delta 20}$ 値) を示し、実施例 2 記載の化合物 2 の $EC_{\Delta 20}$ 値は 6.6×10^{-8} モル濃度であった。
- 10 このように、本発明の化合物は上記気管支拡張作用 (β_2 -アドレナリン受容体刺激作用) に比して非常に弱い心臓作用 (β_1 -アドレナリン受容体刺激作用) を有する化合物である。

- すなわち、本発明の化合物は非常に強い気管支拡張作用を有し、かつ頻脈等の心臓に対する副作用が弱く、心臓への負担が軽減され、強力かつ選択的な気管支拡張剤として有用である。それ故、本発明の化合物は、気管支喘息等の気道閉塞性障害または気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防または治療に非常に有用である。
- 15

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は非常に安定な化合物であり、保存性に優れている。

- 20 本発明の前記一般式 (I) で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、吸入剤、注射剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により、通常用いられてい
- 25 る製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いることにより調製することができる。

その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人 1 日当たり 1 ~ 1000 mg、

非経口投与（注射剤等）の場合、概ね成人1日当たり0.01～100mgの範囲内で、一回または数回に分けて投与される。また、吸入の場合は、概ね成人1回当たり0.05～500mgの範囲内で投与される。

5 [産業上の利用可能性]

本発明の化合物は強力かつ選択的な気管支拡張作用を有しており、気管支喘息等の気道閉塞性障害または気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防または治療に非常に好適である。

10 [発明を実施するための最良の形態]

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

参考例 1

15 (+) - (2R) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンゾ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - N - ((2R) - 7 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アセトアミド

6 - ブロモ - 2, 2 - ジメチルベンゾ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサン 30.0 g をテトラヒドロフラン 610ml に溶かし、アルゴン雰囲気下 -80℃ 攪拌下に 1.56 モル濃度 n - ブチルリチウムヘキサン溶液 136ml を加えた後、15 分間反応させた。反応混合物をシュウ酸ジエチル 21.6 g のテトラヒドロフラン 200ml 溶液にアルゴン雰囲気下 -80℃ 攪拌下に加え、1 時間反応させた後、エタノール 100ml および水素化ホウ素ナトリウム 1.40 g のエタノール 100ml 溶液を順次加えた。混合物を -30℃ で 30 分間攪拌後、酢酸 8.26ml を加え、5 分間攪拌後、
25 反応混合物に炭酸水素カリウム 14.8 g の水 50ml 溶液を加え、減圧下に濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 5／1）で精製

し、油状の 2 - (2, 2 - ジメチルベンゾ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサ
 ン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ酢酸エチル 25.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.24 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.54 (6H, s), 3.39 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.10-4.35 (2H, m), 4.84
 5 (2H, s), 5.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.19
 (1H, dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$)

2 - (2, 2 - ジメチルベンゾ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサ - 6 -
 イル) - 2 - ヒドロキシ酢酸エチル 78.3 g をエタノール 145ml に溶かし、氷冷
 10 攪拌下に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 176ml を加えた後、室温下に 1.5 時間
 反応させた。反応混合物に 2 規定硫酸水溶液 174ml を氷冷攪拌下に加えた後、
 水および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水
 硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物及び (R) - (+)
 - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミン 50.3 g をエタノール 210ml に溶かし、室
 15 温で放置し、析出結晶 48.3 g を得た。得られた結晶をエタノール 88ml より再結
 晶し、融点 $164\sim 165^\circ\text{C}$ の (-) - (R) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンゾ [1,
 2 - d] - 1, 3 - ジオキサ - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ酢酸と (R) -
 (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンとエタノールの 1 : 1 : 1 の塩 43.6
 g を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.15-1.30 (9H, m), 1.38 (3H, s), 3.70 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.15 (1H, s), 4.38 (1H, d,
 $J=15.2\text{Hz}$), 4.49 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.71 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
 6.53 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.30-7.45 (2H, m), 7.50-7.65
 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

25 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -33.7^\circ$ ($c = 0.52$, メタノール)

(-) - (R) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンゾ [1, 2 - d] - 1, 3 -
 ジオキサ - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ酢酸と (R) - (+) - 1 - (1 -

ナフチル) エチルアミンとエタノールの 1 : 1 : 1 の塩 43.6 g を水 200ml と酢
酸エチル 300ml の二層混液に懸濁させ、氷冷攪拌下に 2 規定硫酸水溶液 47.9ml
を加え 30 分間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を用いてろ過し、
ろ液の有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留

5 去後、残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、融点 115
~ 118°C (分解) の (−) − (R) − 2 − (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2
− d] − 1, 3-ジオキサシ−6-イル) − 2-ヒドロキシ酢酸 22.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

1.45 (6H, s), 4.81 (2H, s), 4.92 (1H, s), 5.30-6.00 (1H, br), 6.75 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),

10 7.09 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$), 12.50 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -113.3^\circ$ ($c = 1.54$, アセトニトリル)

(−) − (R) − 2 − (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] − 1, 3-
ジオキサシ−6-イル) − 2-ヒドロキシ酢酸 5.2 g、(R) − 2-アミノ-
15 7-ヒドロキシテトラリン臭化水素酸塩 5.4 g およびベンゾトリアゾール-1
-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェ
ート 10.2 g を N, N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶かし、室温攪拌下にト
リエチルアミン 9.2ml を加えた後、14 時間反応させた。反応混合物を氷水中に
注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧

20 下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶
出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製し、アモルファスの (+) −

(2R) − 2 − (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] − 1, 3-ジオキサ
シ−6-イル) − 2-ヒドロキシ-N-((2R) − 7-ヒドロキシ-1, 2,
3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) アセトアミド 7.4 g を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm :

1.50-1.60 (6H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.54 (1H, dd, $J=16.2,$

8.1Hz), 2.70-2.90 (2H, m), 3.00 (1H, dd, $J=16.2, 5.0\text{Hz}$), 3.30 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$),

4.20-4.30 (1H, m), 4.82 (2H, s), 4.88 (1H, s), 4.95 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 6.15 (1H, d,

J=8.3Hz), 6.48 (1H, d, J=2.6Hz), 6.62 (1H, dd, J=8.1, 2.6Hz), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz), 6.94 (1H, d, J=8.1Hz), 7.00 (1H, br s), 7.16 (1H, dd, J=8.4, 1.9Hz)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +9.1^\circ$ (c = 0.53, メタノール)

5 参考例 2

(+) - 2 - { (2R) - 2 - [{ (2R) - 2 - (2, 2-ジメチルベンゾ
[1, 2-d] - 1, 3-ジオキサネ-6-イル) - 2-ヒドロキシエチル }
アミノ } - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ } - N,
N-ジメチルアセトアミド

- 10 (+) - (2R) - 2 - (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] - 1, 3-
 -ジオキサネ-6-イル) - 2-ヒドロキシ-N-((2R)-7-ヒドロキ
 シ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) アセトアミド 7.4
 g をテトラヒドロフラン 100ml に溶かし、10モル濃度ボランジメチルスル
 フィド錯体 4.2ml を室温下に加え、4時間加熱還流下に攪拌した。冷後、室温下
15 にトリエタノールアミン 11.5 g のテトラヒドロフラン 20ml 溶液を加え、更に
 35時間加熱還流下に攪拌した。冷後、減圧下に溶媒を留去し、残留物に水を加
 え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下
 に溶媒を留去後、残留物をテトラヒドロフラン 100ml に溶かし、氷冷攪拌下に、
 5規定水酸化ナトリウム水溶液 7.7ml と2-ブロモ-N, N-ジメチルアセト
20 アミド 4.2g を加え、2時間反応させた後、室温攪拌下にジエチルアミン 2.0ml
 を加え1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、
 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物に酢酸エチ
 ル/エタノール=30/1混液 20ml を加え、析出物をろ取し、アモルファスの
 (+)-2-{(2R)-2-[{(2R)-2-(2, 2-ジメチルベンゾ
25 [1, 2-d]-1, 3-ジオキサネ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]
 アミノ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ}-N,
 N-ジメチルアセトアミド 4.29 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

1.50-1.70 (7H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.50-3.20 (13H, m), 4.60 (1H, dd, J=9.2, 3.5Hz), 4.64 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=2.6Hz), 6.74 (1H, dd, J=8.3, 2.6Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J=8.4, 2.3Hz)
 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +28.7^\circ$ (c = 0.30, メタノール)

5

参考例 3

(+) - 4 - { 2 - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (2 , 2 - ジメチル
ベンゾ [1 , 2 - d] - 1 , 3 - ジオキサソ - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシエ
チル] アミノ } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ]

10 アセチル] モルホリン

2 - ブロモ - N , N - ジメチルアセトアミドの代わりに 4 - (2 - ブロモアセチル) モルホリンを用い、参考例 2 と同様にして、アモルファスの (+) - 4 - { 2 - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (2 , 2 - ジメチルベンゾ [1 , 2 - d] - 1 , 3 - ジオキサソ - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] モルホリンを得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

1.45 (6H, s), 1.60-1.75 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.35-2.95 (7H, m), 3.40-3.65 (8H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 4.72 (2H, s), 4.75-4.85 (2H, m), 5.17 (1H, d, J=4.1Hz),
 20 6.61 (1H, d, J=2.5Hz), 6.65 (1H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 6.94 (1H, d, J=8.3Hz), 7.04 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=8.3Hz)

比旋光度: $[\alpha]_D^{29} = +27.5^\circ$ (c = 1.07, メタノール)

参考例 4

25 (-) - (2 R) - 2 - [4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシエ
チル) フェニル] - 2 - ヒドロキシ - N - ((2 R) - 7 - ヒドロキシ - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アセトアミド

ベンジル [2 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] . エーテル 159mg

および酢酸ナトリウム 123mg を酢酸 2ml に懸濁し、室温攪拌下に臭素 29 μ l を加えた後、1 時間反応させた。反応液に亜硫酸ナトリウム七水和物 100mg の水 20ml 溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去

- 5 後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/塩化メチレン=2/1)で精製し、油状のベンジル [2-(2-ベンジロキシエチル)-4-ブロモフェニル] エーテル 173mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 2.97 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.68 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.20-7.40 (12H, m)

ベンジル [2-(2-ベンジロキシエチル)-4-ブロモフェニル] エーテル 24.0g をテトラヒドロフラン 200ml に溶かし、1.57 モル濃度 n -ブチルリチウムヘキサン溶液 47.0ml をアルゴン雰囲気下 -95°C 攪拌下に加えた後、15 15 分間反応させた。反応液をシュウ酸ジエチル 10.8g のテトラヒドロフラン 300ml 溶液にアルゴン雰囲気下 -95°C 攪拌下に加え、1 時間反応させた後、エタノール 200ml および水素化ホウ素ナトリウム 755mg を順次加えた。反応液を -35°C で 45 分間攪拌後、酢酸 4.70ml を加え、15 分間攪拌後、炭酸水素ナトリウム 6.9g の水 300ml 溶液を加えて、反応液を減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルで 20 抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、油状の 2-[4-ベンジロキシ-3-(2-ベンジロキシエチル)フェニル]-2-ヒドロキシ酢酸エチル 19.9g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 25 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.34 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.10-4.30 (2H, m), 4.51 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.08 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.40 (12H, m)

2-〔4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル〕
-2-ヒドロキシ酢酸エチル 39.7g をエタノール 40ml に懸濁し、氷冷攪拌下に
2 規定水酸化ナトリウム水溶液 57ml を加えた後、室温下に 1 時間反応させた。
反応液に 2 規定硫酸水溶液 57ml を氷冷攪拌下に加えた後、酢酸エチルで抽出し、
5 水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、油状の 2-
〔4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル〕-2-
ヒドロキシ酢酸 35.1g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.01 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.71 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.16 (1H, s),

10 6.89 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.40 (12H, m)

2-〔4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル〕
-2-ヒドロキシ酢酸 16.31g および D-フェニルアラニノール 6.29g をエタノール
23ml に加熱溶解し、室温下に 16 時間放置した。析出した結晶をろ取後、
15 エタノールで再結晶し、(R)-2-〔4-ベンジルオキシ-3-(2-ベン
ジルオキシエチル)フェニル〕-2-ヒドロキシ酢酸 D-フェニルアラニノール
塩 6.36g を得た。(R)-2-〔4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオ
キシエチル)フェニル〕-2-ヒドロキシ酢酸 D-フェニルアラニノール塩

2.71g を水 10ml と酢酸エチル 15ml の二層混液に懸濁し、氷冷攪拌下に 1 規定
20 硫酸水溶液 5.0ml を加え 30 分間攪拌した。反応混合物を分液し、有機層を飽和
食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、
(R)-2-〔4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェ
ニル〕-2-ヒドロキシ酢酸 2.21g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25 3.01 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.71 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.16 (1H, s),

6.89 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.40 (12H, m).

(R)-2-〔4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フ

エニル] - 2 - ヒドロキシ酢酸 2.21g、(R) - 2 - アミノ - 7 - ヒドロキシテ
 トラリン臭化水素酸塩 1.22g およびベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリ
 ス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 2.20g を N, N -
 ジメチルホルムアミド 10ml に溶かし、室温攪拌下にトリエチルアミン 1.39ml
 5 を加えた後、12 時間反応させた。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和
 重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、
 残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 塩化メチレ
 ン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、(-) - (2R) - 2 - [4 - ベンジルオ
 キシー - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシ - N - ((2
 10 R) - 7 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル)
 アセトアミド 2.01g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.65-1.75 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.90-
 3.05 (3H, m), 3.49 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.15-4.30 (1H, m), 4.50
 15 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 5.04 (2H, s), 5.63 (1H, br s), 6.29 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$),
 6.41 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J=8.2, 2.7\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.90 (1H,
 d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.15-7.40 (11H, m)

比旋光度: $[\alpha]_D^{31} = +10.7^\circ$ ($c = 0.73$, クロロホルム)

20 参考例 5

(+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - [4 - ベンジルオキシ - 3
- (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ]
- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメ
チルアセトアミド

25 (-) - (2R) - 2 - [4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシ
 エチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシ - N - ((2R) - 7 - ヒドロキシ - 1,
 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アセトアミド 1.95g をテト
 ラヒドロフラン 20ml に溶かし、室温下に 10 モル濃度ボランジメチルスルフィ

ド錯体 1.23ml を加え、3 時間加熱還流下に攪拌し、冷後、トリエタノールアミン 3.06g のテトラヒドロフラン 3ml 溶液を加え、更に 6 時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルにて希釈後、水および飽和食塩水にて洗洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、

5 残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝2／1）で精製し、（+）－（1 R）－1－〔4－ベンジルオキシ－3－（2－ベンジルオキシエチル）フェニル〕－2－（（2 R）－7－ヒドロキシ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－イルアミノ）エタノール 1.10g を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

1.35-1.50 (1H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.30-2.95 (8H, m), 3.62 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.45-4.55 (3H, m), 5.09 (2H, s), 5.15 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.48 (1H, dd, $J=8.2, 2.6\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.5, 2.1\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.20-7.45 (10H, m),

15 8.97 (1H, s)

比旋光度： $[\alpha]_D^{30} = +28.7^\circ$ ($c = 0.78$, メタノール)

（+）－（1 R）－1－〔4－ベンジルオキシ－3－（2－ベンジルオキシエチル）フェニル〕－2－（（2 R）－7－ヒドロキシ－1，2，3，4－テ

20 トラヒドロナフタレン－2－イルアミノ）エタノール 1.08g をテトラヒドロフラン 12ml に溶かし、室温攪拌下に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 936 μl と 2－ブロモ－N，N－ジメチルアセトアミド 505mg を加え 2 時間反応させた後、室温下にジエチルアミン 315 μl を加え 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥

25 した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝50／1）で精製し、（+）－2－〔（2 R）－2－〔〔（2 R）－2－〔4－ベンジルオキシ－3－（2－ベンジルオキシエチル）フェニル〕－2－ヒドロキシエチ

ル] アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]

-N, N-ジメチルアセトアミド 1.18g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.40-1.55 (1H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.35-3.00 (14H, m), 3.62

5 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.46 (2H, s), 4.50-4.60 (1H, m), 4.69 (2H, s), 5.09 (2H, s), 5.16

(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, d,

$J=8.4\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$), 7.20 (1H, d,

$J=2.1\text{Hz}$), 7.20-7.45 (10H, m)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +24.2^\circ$ ($c = 3.01$, メタノール)

10

実施例 1

(+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒ
ドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトア

15 ミド (化合物 1)

(+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - (2, 2 - ジメチルベン
 ズ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサソ - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル]
 アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N,
 N - ジメチルアセトアミド 4.8 g をテトラヒドロフラン 50ml に溶かし、氷冷攪

20 拌下に 1 規定塩酸 50ml を加え、2 時間反応させた。反応混合物に氷冷攪拌下、

1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50ml を加えて中和した後、減圧下に濃縮乾固し、
 残留物に塩化メチレンを加えて不溶物をろ去した。ろ液を減圧下に濃縮後、残
 留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出
 溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 15/1) で精製し、アモルファスの (+)

25 - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキ
 シ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テ
 トラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド 3.2
 g を得た。このアモルファスをエタノールを用いて結晶化を行い、融点 $95\sim 98^\circ\text{C}$

の結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.45-1.65 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.60-2.90 (6H, m), 2.96
(3H, s), 3.06 (3H, s), 4.51 (1H, dd, $J=8.8, 3.7\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.56
5 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.90-7.00 (2H,
m), 7.04 (1H, dd, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{31} = +30.7^\circ$ ($c = 1.07$, メタノール)

実施例 2

10 (+) - 4 - [2 - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 -
ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2,
3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] モルホリン (化
合物 2)

(+) - 2 - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (2, 2 - ジメチルベン
15 ズ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサネ - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル]
アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N,
N - ジメチルアセトアミドの代わりに (+) - 4 - [2 - [(2 R) - 2 - [[(2
R) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンズ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサネ -
6 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒド
20 ロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] モルホリンを用い、実施例 1 と同
様にして、アモルファスの (+) - 4 - [2 - [(2 R) - 2 - [[(2 R)
- 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル)
エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキ
シ] アセチル] モルホリンを得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.40-1.55 (1H, m), 1.65 (1H, br), 1.85-2.00 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.55-2.95
(6H, m), 3.40-3.65 (8H, m), 4.40-4.55 (3H, m), 4.72 (2H, s), 4.80-5.15 (2H, m),
6.62 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.94 (1H,

d, J=8.3Hz), 7.01 (1H, dd, J=8.2, 2.1Hz), 7.27 (1H, d, J=2.1Hz), 9.15 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{29} = +28.3^\circ$ (c = 1.59, メタノール)

実施例 3

- 5 (+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド 0.5 フマル酸塩 (化合物 3)

- 10 (+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド 154mg をエタノール 10ml に溶かし、フマル酸 22mg を加えた後、加熱下に溶解させた。冷後、析出した結晶をろ取し、融点 174 ~ 177°C (分解) の (+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テ
- 15 トラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド 0.5 フマル酸塩 153mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

- 1.50-1.65 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.50-3.10 (13H, m), 4.47 (2H, s), 4.60-4.75
- 20 (3H, m), 4.95 (1H, br), 6.46 (1H, s), 6.60-6.70 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 6.95 (1H, d, J=8.3Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.3, 2.1Hz), 7.30 (1H, d, J=2.1Hz), 9.25 (1H, br)
- 比旋光度: $[\alpha]_D^{31} = +19.6^\circ$ (c = 0.48, 水)

実施例 4

- 25 (+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド 0.5 硫酸塩 (化合物 4)

フマル酸の代わりに 1 規定硫酸水溶液を用い、実施例 3 と同様にして、融点
 155～158℃の (+) - 2 - { (2R) - 2 - { [(2R) - 2 - ヒドロキシ
 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ } -
 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } - N, N - ジメ
 5 チルアセトアミド 0.5 硫酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.60-1.75 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.60-3.20 (12H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 4.49
 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.83 (1H, dd, $J=9.7, 2.8\text{Hz}$), 5.00 (1H, br), 6.65 (1H, d,
 $J=2.6\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.97 (1H, d,
 10 $J=8.4\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.35 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{31} = +21.6^\circ$ ($c=0.51$, 水)

実施例 5

(+) - 2 - { (2R) - 2 - { [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒ
 15 ドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ } - 1,
 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } - N, N - ジメチル
 アセトアミド (化合物 5)

(+) - 2 - { (2R) - 2 - { [(2R) - 2 - [4 - ベンジルオキシ -
 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシエチル] アミ
 20 ノ } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } - N, N
 - ジメチルアセトアミド 1.10g および 10%パラジウム炭素 55mg を酢酸 10ml
 懸濁し、室温、水素雰囲気下に 16 時間攪拌した。触媒をろ去後、ろ液を減圧下
 に濃縮し、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラ
 フィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) で精製し、(+)
 25 - 2 - { (2R) - 2 - { [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキ
 シ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ } - 1, 2, 3,
 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } - N, N - ジメチルアセトア
 ミド 702mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.35-1.70 (2H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.35-3.00 (14H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.69 (2H, s), 5.05 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd,

5 $J=8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.03 (1H, br s), 9.10 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{30} = +23.2^\circ$ ($c = 0.56$, メタノール)

実施例 6

10 (+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド 0.5 フマル酸塩 (化合物 6)

15 (+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド 2g をエタノール 10ml に溶かし、フマル酸 271mg を加えた後、加熱下に溶解させた。冷後、析出した結晶をろ取し、融点 $185 \sim 187^\circ\text{C}$ (分解) の (+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ] - 1, 20 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド 0.5 フマル酸塩 1.3g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.50-1.65 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.55-3.15 (15H, m), 3.55 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.55-4.65 (1H, m), 4.71 (1H, s), 6.46 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.66 (1H, dd, 25 $J=8.4, 2.5\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{23} = +20.4^\circ$ ($c = 0.49$, 水)

実施例 7

フマル酸の代わりに対応する酸を用い実施例 6 と同様に処理を行い、以下の塩を得た。

- 5 (+) - 2 - { (2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } - N, N - ジメチルアセトアミド 0.5 硫酸塩 (化合物 7)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

- 10 1.50-1.70 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.60-3.50 (17H, m), 3.56 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.60-4.75 (3H, m), 6.63 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.20 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{23} = +29.3^\circ$ ($c = 0.49$, メタノール)

- 15 融点: $172 \sim 174^\circ\text{C}$ (分解) (再結晶溶媒: エタノール)

- 20 (+) - 2 - { (2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } - N, N - ジメチルアセトアミド塩酸塩 (化合物 8)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

- 25 1.65-1.80 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.60-3.20 (14H, m), 3.35-3.65 (3H, m), 4.65-4.90 (4H, m), 5.99 (1H, br s), 6.67 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.70 (1H, br), 9.25 (1H, br), 9.40 (1H, s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{23} = +26.4^\circ$ ($c = 0.53$, メタノール)

融点: $193 \sim 195^\circ\text{C}$ (分解) (再結晶溶媒: エタノール)

(+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチル アセトアミド臭化水素酸塩 (化合物 9)

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.65-1.80 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.60-2.95 (8H, m), 2.98 (3H, s), 3.05-3.20 (2H, m), 3.25-3.55 (2H, m), 3.57 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.65-4.85 (4H, m), 6.00 (1H, br s), 6.68 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.65 (1H, br),

10 8.80 (1H, br), 9.37 (1H, s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{23} = +24.1^\circ$ ($c=0.52$, メタノール)

融点: $194 \sim 195^\circ\text{C}$ (分解) (再結晶溶媒: エタノール)

15 (+) - 2 - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチル アセトアミド D-酒石酸塩 (化合物 10)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

20 1.60-1.75 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.60-2.90 (8H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.56 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.95 (2H, s), 4.70-4.80 (3H, m), 6.66 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{23} = +26.4^\circ$ ($c=0.51$, 水)

融点: $120 \sim 122^\circ\text{C}$ (再結晶溶媒: エタノール)

25

試験例 1

抽出モルモット気管に及ぼす薬物の作用

雄性 Hartley モルモット (体重 $450 \sim 600\text{g}$) を放血致死後、気管を

- 摘出した。気管輪 4～5 個を糸で繋ぎ合わせて s t r i p - c h a i n を作り、95%酸素と 5 % 炭酸ガスを含む混合ガスを通気した 37℃の K r e b s - H e n s e l e i t 液を満たしたマグス管内に約 1 g の負荷をかけて懸垂し、その変位を張力トランスデューサーを介して、レクチグラム上に記録した。被験
- 5 薬物の弛緩作用はヒスタミン (10^{-5} M) 収縮下に累積投与して検討した。なお、フォルスコリン (10^{-5} M) による最大弛緩作用をその標本の 100 % 弛緩反応とし、50 % 弛緩させる薬物濃度を EC_{50} 値として評価した。

化合物	EC_{50} 値 (M)
1	2.5×10^{-10}
2	5.0×10^{-9}
5	8.0×10^{-10}

10 試験例 2

摘出モルモット心房に及ぼす薬物の作用

- 雄性 H a r t l e y モルモット (体重 450～600 g) の心房を摘出し、M a g n u s 法に準じて実験を行った。標本は 95%の酸素と 5 %の炭酸ガスを含む混合ガスを通気した 37℃の K r e b s - H e n s e l e i t 液中に懸垂し、0.
- 15 5 g の負荷をかけた。自動性拍動は、張力トランスデューサーを介して、レクチグラム上に記録した。被験薬物を添加し、心拍数を毎分 20 回増加させるときの薬物濃度を $EC_{\Delta 20}$ 値として評価した。

化合物	$EC_{\Delta 20}$ 値 (M)
1	7.8×10^{-9}
2	6.6×10^{-8}

20 試験例 3

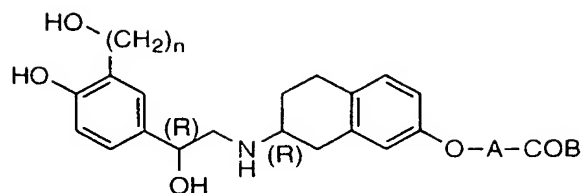
急性毒性試験

5 週齢の I C R 系雄性マウスに所定量の被験薬物を静脈内に単回投与した。
その後、経時的に 2 4 時間観察し、死亡例の有無を判定した。

化合物	投与量 (m g / k g)	死亡例
1	2 0	0 / 5
2	3 0	0 / 5
5	4 0	0 / 5

請求の範囲

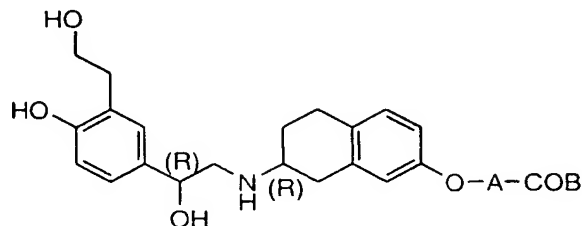
1. 一般式



- 5 (式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩。

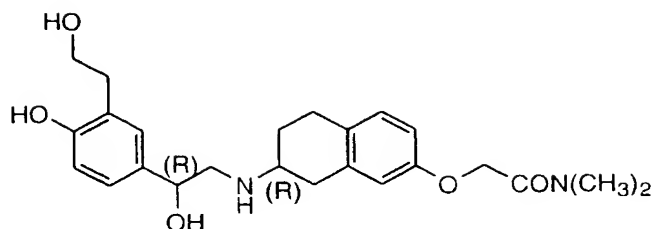
10

2. 一般式



- (式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、
- 15 (R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表される請求項1記載のフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩。

3. 式



(式中の (R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示す) で表される請求項 2 記載のフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

5

4. 請求項 1、2 または 3 記載のフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。

10

5. 請求項 1、2 または 3 記載のフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支拡張剤。

15

6. 請求項 1、2 または 3 記載のフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を投与することによる気道閉塞性障害または気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防または治療方法。

20

7. 気道閉塞性障害または気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防または治療用の薬剤の製造のための請求項 1、2 または 3 記載のフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。

8. 請求項 1、2 または 3 記載のフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の気管支拡張剤としての使用。

25

9. 請求項 1、2 または 3 記載のフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を薬剤の有効成分として使用するこ

とを特徴とする気道閉塞性障害または気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防
または治療用の薬剤の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07C235/20, C07D295/185, A61K31/165, 31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07C235/20, C07D295/185, A61K31/165, 31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 97/30023, A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 August, 1997 (21. 08. 97), Claims & AU, 9720014, A	1-5, 7-9
PA	JP, 9-255637, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 September, 1997 (30. 09. 97) & WO, 97/35835, A1 & AU, 9721761, A	1-5, 7-9
A	JP, 7-70013, A (Sanofi), 14 March, 1995 (14. 03. 95) & EP, 626367, A1 & US, 5488151, A & DE, 69402463, E & ES, 2103113, T3	1-5, 7-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent familyDate of the actual completion of the international search
23 October, 1998 (23. 10. 98)Date of mailing of the international search report
4 November, 1998 (04. 11. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03545

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C235/20, C07D295/185, A61K31/165, 31/535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C235/20, C07D295/185, A61K31/165, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 97/30023, A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 21. 8月. 1997 (21. 08. 97) 請求の範囲 & AU, 9720014, A	1-5, 7-9
PA	JP, 9-255637, A (キッセイ薬品工業株式会社) 30. 9月. 1997 (30. 09. 97) & WO, 97/35835, A1 & AU, 9721761, A	1-5, 7-9
A	JP, 7-70013, A (サノフィ) 14. 3月. 1995 (14. 03. 95) & EP, 626367, A1 & US, 5488151, A & DE, 69402463, E & ES, 2103113, T3	1-5, 7-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ ハテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 10. 98

国際調査報告の発送日

04.11.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高堀 栄二

4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3444

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)